

Tartu Ülikool
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Matemaatika ja statistika instituut

Merli Mändul

Geneetilise tagasiside mõju ravitulemusele

Matemaatilise statistika eriala
Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendajad PhD Krista Fischer,
MSc Kristi Läll

Tartu 2016

Geneetilise tagasiside mõju ravitulemusele

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida, kas patsientidel, kes saavad personaalset geneetilist tagasisidet, langeb vererõhk enam (st kas nad võtavad ravimeid hoolikamalt või muudavad enam oma elustiili) kui patsientidel, kes tagasisidet ei saa. Töös tutvustatakse kõrgvererõhutõbe, geneetika põhimõisteid, randomiseeritud ja klaster-randomiseeritud katseid, uuringut, kust analüüsiandmed pärinevad ning mitmetasandilist mudelit. Viimaks analüüsitakse uuringu "Indimed – hüpertensioon" andmeid.

Märksõnad: klaster-randomiseerimine, kõrgvererõhutõbi, mitmetasandiline mudel, geneetiline risk

CERCS teaduseriala: statistika, operatsioonanalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika (P160)

Effect of genetical feedback to treatment outcome

The aim of this thesis is to study whether the blood pressure of patients, who are given genetic feedback decreases more than the blood pressure patients, who do not get the information of their genetic risks. Author describes hypertension, defines some basic genetical terms, then describes randomized and cluster-randomized case-controlled trials. An overview is given about the research project called Indimed, which data is analysed in this thesis using multilevel models.

Keywords: cluster-randomizing, hypertension, multilevel models, genetic risk

CERCS research specialisation: statistics, operation research, programming, actuarial mathematics (P160)

Sisukord

1	Sissejuhatus	5
2	Kõrgvererõhutõbi	6
3	Geneetika põhimõisted	7
4	Randomiseeritud katse	9
4.1	Klaster-randomiseeritud katse	10
5	Uuringu ”Indimed – hüpertensioon” kirjeldus	12
6	Mitmetasandiline mudel klaster-randomiseeritud uuringu andme- tele	15
6.1	Kahetasandiline juhuslike kordajatega mudel	16
6.2	Dispersioonikomponentidega mudel	18
6.3	Üldine kahetasandiline juhuslike kordajatega mudel	20
6.4	Kahetasandilised mudelid	21
7	”Indimed – hüpertensioon” andmete analüüs	23
7.1	Kirjeldav statistika: ülevaade patsientidest uuringuga liitumisel	23
7.2	Vererõhu muutus 1. ja 3.visiidil: kirjeldav ülevaade	25
7.3	Kahetasandilise mudeli hindamine	26
7.3.1	Vererõhu muutus	27
7.3.2	Pulsirõhu muutus	31
7.3.3	Mudel sekkumisgrupile	33
8	Kokkuvõte	35
	Viited	37

9	Lisad	39
9.1	Lisa 1. Joonis süstoolse vererõhu muutuse kohta.	39
9.2	Lisa 2. Joonis pulsirõhu muutuse kohta.	40
9.3	Lisa 3. Joonis arsti mõjust süstoolse vererõhu muutusele.	41

1 Sissejuhatus

Kõrgvererõhutõbi on haigus, millele tänapäeva meditsiin järjest rohkem tähelepanu pöörab. Seda just seetõttu, et hüpertoonia on oluliseks riskifaktoriks südame- veresoonekonna haiguste tekkimisel. Viimati mainitud haigused on aga eestlaste surmapõhjuste pingereas esikohal ning seetõttu on väga oluline tegeleda südame-veresoonekonna haiguste ennetustööga. Eestis on kõrgeenenud vererõhk umbes 350 000 elanikul, so peaaegu igal neljandal [1]. Just seetõttu soovis autor probleemiga lähemalt tutvuda ning püüda välja selgitada, kas hüpertensiooni on võimalik efektiivsemalt ravida.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida, kas patsientidel, kes saavad personaalset geneetilist tagasisidet, langeb vererõhk enam, st kas nad võtavad ravimeid hoolikamalt või muudavad enam oma elustiili, kui patsientidel, kes tagasisidet ei saa.

Töö koosneb kahest suuremast osast: teoreetiliselt ning praktilisest. Esimene osa jaguneb omakorda viieks peatükiks. Neist esimeses selgitatakse, mis on kõrgvererõhutõbi. Seejärel defineeritakse töös vajalikud geneetika põhimõisted. Järgmiseks kirjeldatakse randomiseeritud ja klaster-randomiseeritud katseid ning uuringut, mille andmeid töö teises peatükis analüüsitakse. Viimaks antakse töö teoreetilises peatükis ülevaade mudelist, mida andmete analüüsimisel kasutatakse.

Praktilises osas analüüsitakse "Indimed – hüpertensioon" andmeid kõrgvererõhutõbe põdevate inimeste kohta. Esmalt esitatakse kirjeldav statistika ning seejärel koostatakse seoste leidmiseks kahetasandiline mudel.

Töö vormistamiseks on kasutatud tarkvaraprogrammi Latex ning andmeid on analüüsitud statistika tarkvara R [2]. Ka autoripoolsed joonised on valminud viimati nimetatud programmiga.

Autor tänab väga töö juhendajaid TÜ Eesti Geenivaramu biostatistika vanemteadurit Krista Fischerit ja spetsialisti Kristi Lälli asjakohaste märkuste, suunamiste, rohket täpsustust, eriliselt aga oma pühendatud aja eest.

2 Kõrgvererõhutõbi

Vererõhk näitab survet, mida veresoontes voolav veri avaldab veresoonte seinal. Süstoolne vererõhk tekib südame kokkutõmbumisel ja diastoolne südame lõõgastumisel. Seega sõltub vererõhk nii ringesse paisatavast vere hulgast kui ka arterite olukorrast. [3]

Kõrgvererõhutõbi ehk arteriaalne hüpertensioon ehk hüpertooniatõbi tekib, kui veresooned on pidevalt suurema rõhu all, kui nad peaksid olema. Selle tulemusena nende lihasein pakseneb ja veresooned ahenevad liigselt, mistõttu peab süda rakendada suuremat jõudu vere surumiseks läbi kitsenenud soonte, et varustada kudesid eluks vajaliku hapnikuga. [4]

Kõrgenenuks peetakse vererõhku, mis korduvatel mõõtmistel ületab normiks peetava piiri: süstoolne 140 ja diastoolne 90 mmHg. [3]

Püsiv kõrge vererõhk on koormus südamele, kahjustab veresooni ja kiirendab veresoonte lupjumist ehk ateroskleroosi. Kõrge vererõhk on suur südame-veresoonkonna haiguste riskifaktor, kusjuures pikaajalise kõrge vererõhu tulemusena muutuvad organite kahjustused pöördumatuks ja lubjastumist võib tekkida kõigis elutähtsates organites (aju, süda, neerud)[4].

Ea kasvades suureneb risk kõrgenenud vererõhu tekkeks. Ilma teadaoleva põhjuseta kõrgvererõhutõbi ehk primaarne hüpertensioon moodustab 85-90%-l kõigist hüpertooniatõve juhtudest. Kui haigus või põhjus, mis vererõhu kõrgenemist põhjustab, on teada, siis nimetatakse seda sekundaarseks hüpertensiooniks. [3]

Arvatakse, et osaliselt mängib haiguse kujunemises rolli ka pärilikkus ehk geneetiline soodumus kõrgenenud vererõhu tekkimiseks [3]. Haigestumise riski tõstavad suitsetamine, liigne kehakaal, suhkruhaigus, stress ja vaimne pinge, liigne alkoholi tarvitamine ja valed toitumisharjumused [4], [1].

Kuna primaarse hüpertensiooniga ei ole haigestumise põhjuseid teada, avalduvad ka sümptomid sageli alles tüsistuste või kaasuvate haiguste tekkimisel. Nendeks võivad olla arütmia, südame isheemiatõbi, silmapõhjade muutused ja nägemise hal-

venemine, raskematel juhtudel aju verevarustuse puudulikkus (insult), stenokardia ehk rinnaangiin, 2.tüüpi diabeet või neerupuudulikkus. [3]

3 Geneetika põhimõisted

Järgnev peatükk põhineb Tanel Kaarti ning Tõnu Mölsi loengukonspektil "Populatsioonigeneetika genotüüpide tasemel" [5] ning Silva Kasela bakalaureusetööl "Ülegeenoomne assotsiatsiooniuuring ja selle praktiline läbiviimine TÜ Eesti Geenivaramu andmete põhjal" [6].

Rakk on väikseim ehitusühik, mis üksi või paljurakulise organismi osana suudab kasvada, areneda ja paljuneda. Igas rakus sisaldub kogu liigile omane geneetiline informatsioon, millest enamus on koondunud raku tuumas olevatesse kromosoomidesse. Kromosoom on biheeliksi ehk topeltspiraali kujuliselt keerdunud DNA molekul. DNA on polünukleotiidne ahel, kus nukleotiidid on moodustunud järgmise kolme ühendi liitumisel: lämmastikalus, suhkur (desoksüriboos) ja fosforhape jääk (fosfaatrühm).

Erinevaid lämmastikaluseid on neli: A - adeniin (adenosiin), G - guaniin (guanosiin), T - tümiin (tümidiin) ja C - tsütosiin (tsütidiin). Kahe koos püsiva nukleotiidahela aluseks on komplementaarsusprintsip, millekohaselt on ühe ahela adeniini vastas teises ahelas alati tümiin ning guaniini vastas alati tsütosiin ja vastupidi (A-T, G-C, T-A, C-G). Seega kui üks nukleotiidest järjestusest on teada, on võimalik teise ahela nukleotiidne järjestus üheselt määrata.

Geeniks nimetatakse DNA lõiku, mis sisaldab infot ühe valgu sünteesimiseks. Geen võib olla määratud vaid 1000 aluspaariga, kuid võib sisaldada ka miljoneid aluspaare. Seejuures ei pruugi geen olla katkematu, vaid võib asuda DNA mitmeks osaks tükeldatult. Erinevus kahe inimese DNA vahel on vaid ligikaudu 0.2%, kusjuures inimene ise erineb näiteks oma kõige lähemast sugulasest šimpansist 2%.

Alleel ehk geeniteisend ehk geeni esinemisvorm on üks kahest või enamast alternatiivsest geenivariandist, mis on aluseks mingi kindla tunnuse kujunemisele, tekitades

selle eri vorme või avaldumisastmeid (nt AA määrab lokiis juuksed, Aa lainelised ja aa sirged juuksed). Kui üks geen võib esineda vaid kahel erineval kujul, on tegemist dialleelsusega. Kui alleele on rohkem, siis on tegu polüalleelsusega.

SNP ehk üksiku nukleotiidi polümorfism on DNA ahela teisend, mis seisab mingis kindlas positsioonis toimunud ühe nukleotiidi muutuses, mis tähendab, et üks nukleotiid võib olla asendunud ühega ülejäänud kolmest. Näiteks olgu nukleotiidide järjestus mingis DNA lookuses ATGG. Kui näiteks ühe G asemel on C ning uueks DNA ahelaks kujuneb ATGC, ongi tegu SNPga.

Selliste SNPide, kus mingi kindla populatsiooni puhul lookuse (ehk geeni asukoha) kõige harvemini esineva alleeli sagedus on üle 20%, koguarv on inimpopulatsioonis hinnangulisest enam kui 10 miljonit. Enamasti on SNPid bialleelsed: vaid alla 0.1% SNPdest on trialleelsed. SNP asub inimese kromosoomistikus keskmiselt iga 1000-2000 nukleotiidi järel.

SNPid võivad genoomis asuda nii valku kodeerivates, reguleerivates kui ka mittekodeerivates alades. Kui mingi nukleotiidi asendumine on toimunud mingisugust valku kodeerivas geenis, siis võib tulemuseks olla aminohappe ja seeläbi ka valgu funktsiooni muutus. Enamasti ei põhjusta SNPid haigusi, kuid on olulised aitamaks kindlaks määrata genee, mis mõne haigusega seostuda võiksid.

Et eristada mõne haiguse vm genotüübitunnusega seotud SNP-e, viiakse läbi suuremahulisi ülegenoomseid assotsiatsiooniuuringuid. Sellises uuringus valitakse esmalt iga SNP-i puhul üks alleel nn efektiivseks ja kodeeritakse SNP-ile vastav tunnus väärtustega 0, 1 või 2 vastavalt efektiivsete alleelide arvule. Iga SNP-i puhul hinnatakse fenotüübitunnusele lineaarne või logistiline regressioonimudel, kasutades argument-tunnusena SNP-i ja vajadusel veel sugu, vanust vm prognostilisi tegureid. Geneetilise riskiskoori arvutamiseks saab kasutada meetodit, mis põhineb alleelide loendamisel ja kaalumisel. Avaldatud ülegenoomse assotsiatsiooniuuringu põhjal eristatakse SNP-ide, millel on tuvastatud seos fenotüübiga ($SNP_1, SNP_2, \dots, SNP_n$) ning hinnangud vastavatele seoseparameetritele $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_n$. Seejärel arvutatakse uuritavas valimis

riskiskoor järgmiselt:

$$\text{Skoor} = \sum_{i=1}^n \hat{\beta}_i \text{SNP}_i.$$

4 Randomiseeritud katse

Järgnev baseerub J. M. Kendalli artiklil "Designing a reasearch project: randomised controlled trials and their principles" [7].

Randomiseeritud katse puhul jaotatakse individid juhuslikult ühte kahest gruppist: kontrollgruppi või eksperimentaalgruppi. Neist esimeses olivad saavad tavapära toodet/ravimit vmt ning teine grupp testitavat toodet/ravi. Katse eesmärk on teada saada, kas testitav toode/ravi omab mõju ning kontrollitakse gruppidevahelisi erinevusi. Hästi koostatud randomiseeritud uuring peaks vältima või vähendama järgmisi vigu:

- selektiivne kõrvalekalle – kontrollgrupi ja eksperimentaalgrupi süsteemne erinemine;
- informatsiooni kõrvalekalle – esinevad süsteemsed erinevused gruppideelt informatsiooni saamisel;
- segunemistfaktor – huvipakkuv väljund on seotud sekkumisega (näiteks kui vanemad inimesed saavad väiksema tõenäosusega uut ravi ja samal ajal omavad mingil teadmata põhjusel suurema tõenäosusega paremat ravitulemust, siis uuritav mõju sekkumise ja ravitulemuse vahel on segunenud vanusega);
- juhuslik viga – põhjustab mõju sekkumise ja tulemi vahel.

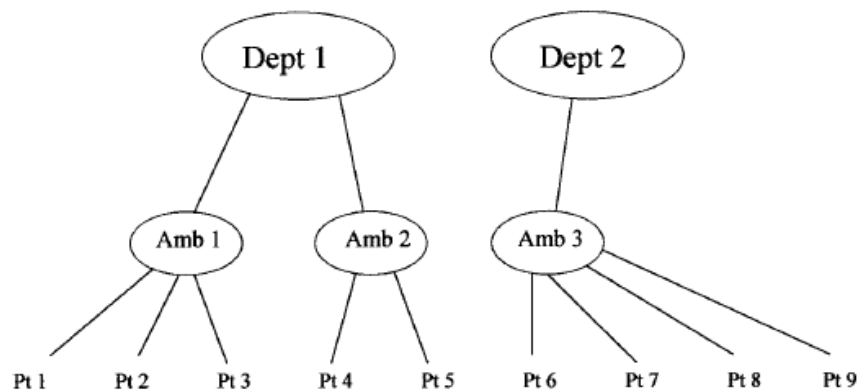
Heas randomiseeritud katses on valim koostatud vastavalt uuringu hüpoteesile ja selle tulemusi on võimalik üldistada. See tähendab, et uuringul peaks olema suur võimsus ehk tõenäosus võtta vastu sisukas hüpotees, kui see ka tegelikult kehtib. Oluline on, et uuritavad oleksid efektiivselt jaotatud kontroll- ja sekkumisgrupi vahel, elimineerimaks selektiivset kõrvalekallet ja minimeerimaks segunemistfaktorit.

Erinevaid gruppe ravides/testides ei tohiks nende vahel peale sekkumise miski muu erineda. Sarnaselt teiste katseplaanidega tuleb ka randomiseeritud uuringu puhul analüüsis keskenduda uurimisküsimusele, mis katse läbiviimiseni viis. See tähendab, et kontrollida tuleb kindlaksmääratud hüpoteesi ja mitte proovida leida „mingisugust“ seost. Randomiseeritud uuringu puhul peetakse oluliseks, et uurija ei oleks teadlik sellest, millised inividid kuuluvad kontroll- ja millised sekkumisgruppi.

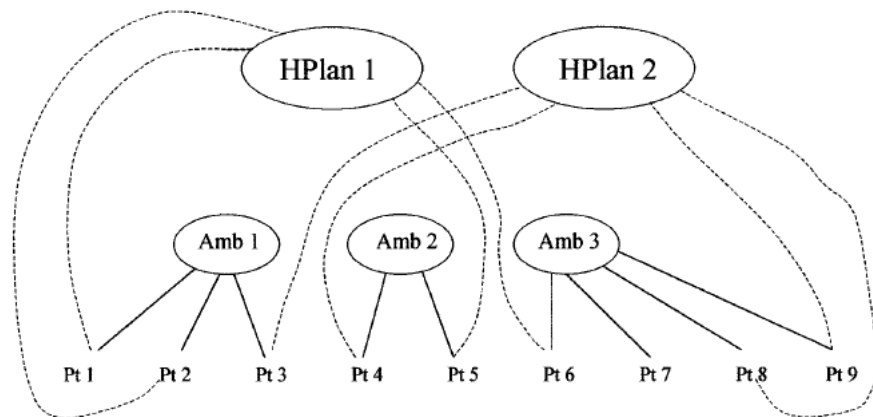
4.1 Klaster-randomiseeritud katse

Järgnev paragrahv põhineb R. L. Wears'i artiklil "Advanced Statistics: Statistical Methods for Analyzing Cluster and Cluster-randomized Data" [8] ning M. K. Campbelli jt artiklil "CONSORT statement: extension to cluster randomised trials" [9]. Mõnikord ei ole sekkumine randomiseeritud katsetes suunatud patsientidele vaid pigem patsiendigruppidele. Seda nimetatakse klaster-randomiseerimiseks. Selline meetod on vajalik näiteks olukordades, kus sekkumiseks on raviarstidele jagatavad teadmised valede antibiootikumide kirjutamisest. Sel juhul ei saa patsiente jagada sekkumis- ja kontrollgruppidesse, sest nende raviarst kas on saanud teadmisi või mitte. Seetõttu tuleb randomiseerida arste, kuigi efekti mõõdetakse patsientidel. Teine olukord, kus on mõistlikum eelistada klaster-randomiseerimist individide randomiseerimisele, on näiteks situatsioon, kus soovitakse kontrollida, kas arvuti kaudu kirjutatud retseptid vähendavad ravivigu. Kuigi sel juhul on võimalik randomiseerida ka indiviide, on suur tõenäosus, et raviarsti määramisotsused sõltuvad tema arvutikasutamiskustest. Kolmas põhjus, miks klaster-randomiseeritud uuringuid kasutatakse, on asjaolu, et see on mõnikord odavam ning praktilisem kui individuaalne randomiseerimine. Näiteks eelneva näitel puhul indiviide randomiseerides tuleb vastav arvutitarkvara paigaldada igale raviarstile ning neile see ka selgeks õpetada, mis muudab tarkvara kasutamise kulud kahekordseks.

Klaster-randomiseerimise meetodeid on mitmeid, nii lihtsamaid kui keerukamaid. Näiteks on võimalus kasutada hierarhilist või mittehierarhilist klastritesse jaotamist.



Joonis 1: Näide hierarhisest klastrisse jaotamisest. Patsiendid (Pt) on klasterdatud kiirabibrigaadi (Amb) alla, kes on omakorda klasterdatud osakondade alla (Dept). Kui on teada kiirabibrigaad, on üheselt teada ka, millise osakonnaga oli patsient seotud [8, lk 331].



Joonis 2: Näide mittehierarhisest klastritesse jaotamisest. Patsiendid on klasterdatud kiirabibrigaadide alla nagu eelmises näites, kuid nad on omakorda klasterdatud ka terviseplaani alla (näidatud punktiirjoontega). Teades kiirabibrigaadi, kes patsienti ravis, ei ole üheselt teada terviseplaan ja vastupidi [8, lk 332].

Klaster-randomiseerimine toob endaga kaasa mitmeid probleeme statistilises analüüsis. Vaatlused kipuvad klastrisiseselt olema sarnasemad kui olukorras, kus vaatlused on täiesti juhuslikult valitud. Selleks on vähemalt 3 põhjust. Esiteks, on olukordi, kus patsiendid langetavad ise valiku, kuhu klastrisse kuuluda. Näiteks otsustavad

nad ise ühe ja mitte teise raviarsti kasuks. Teiseks võib klaster kõiki endas hõlmavaid indiviide üheaegselt mõjutada. Näiteks patsientide resultaadid võivad erinevate raviarstide puhul varieeruda. Kolmandaks võivad patsiendid klastrisiselt kokku puutuda ja mõjutada teisi samas klasteris olevaid patsiente. Kui vaatlused on klastrisiselt korreleeritud, ei ole nad enam statistiliselt sõltumatud ning seetõttu tuleb muuta analüüsimismeetodeid: arvesse tuleb võtta nii klastritesisest kui klastritevahelist erinevust. Selline olukord suurendab varieeruvust ning seda tuleb arvestada. Lisaks tuleb klaster-randomiseeritud uuringute kasutamisel arvesse võtta, et suurema võimsuse saamiseks tuleb suurendada ka valimit, kasutades nn disainiefekti. Disainiefekt näitab valitud valikudisaini teoreetilise dispersiooni ja lihtsa tagasipanekuta juhuvalikuga disaini teoreetilise dispersiooni suhet [10]. Klaster-randomiseeritud uuringute puhul seisneb suur probleem analüüsimises: tihti ei võeta klastreid õigesti arvesse või pole klastrate kasutamine juba algselt olnud põhjendatud otsus. Seetõttu ei saada lõpuks korrektseid tulemusi ega tehta õigeid järeldusi. Andmete analüüsimisel tuleb arvestada ka, kas oluline on indiviidi, klatri või mõlema tulemite mõõtmised.

5 Uuringu "Indimed – hüpertensioon" kirjeldus

Uuringu kirjeldus on refereeritud Ü. H. Meren jt artiklist "Personaalse geneetilise riskiteabe mõju hüpertensiooniravi järgimusele ja tulemuslikkusele Eesti patsientidel: juhuslikustatud uuringu metoodika ülevaade" [11]. Töös kasutatava uuringu skeem on toodud joonisel 3. Uuring põhineb kontrollgrupi ja sekkumisgrupi võrdlemisel. Esimesse kuulujaid nõustatakse ravi alustamisel hüpertoonia ravijuhendi alusel leitud südame- ja veresoonkonnahaiguste üldise riski hinnangutele tuginedes. Sekkumisgrupi patsientidele edastatakse lisaks infot ka geneetiliste markerite põhjal hinnatud personaalsete riskiskooride kohta. Andmeid on kogutud mõlema grupi ravijärgimuse, ravi tulemuslikkuse ja kehakaalu ning suitsetamisharjumuste muutumise kohta. Uuringu eesmärk on kahe grupi võrdlemisel välja selgitada, kas ja kuidas mõjutas geneetilise riski alase teabe edastamine patsientide ravijärgimust ja -tulemuslikkust.

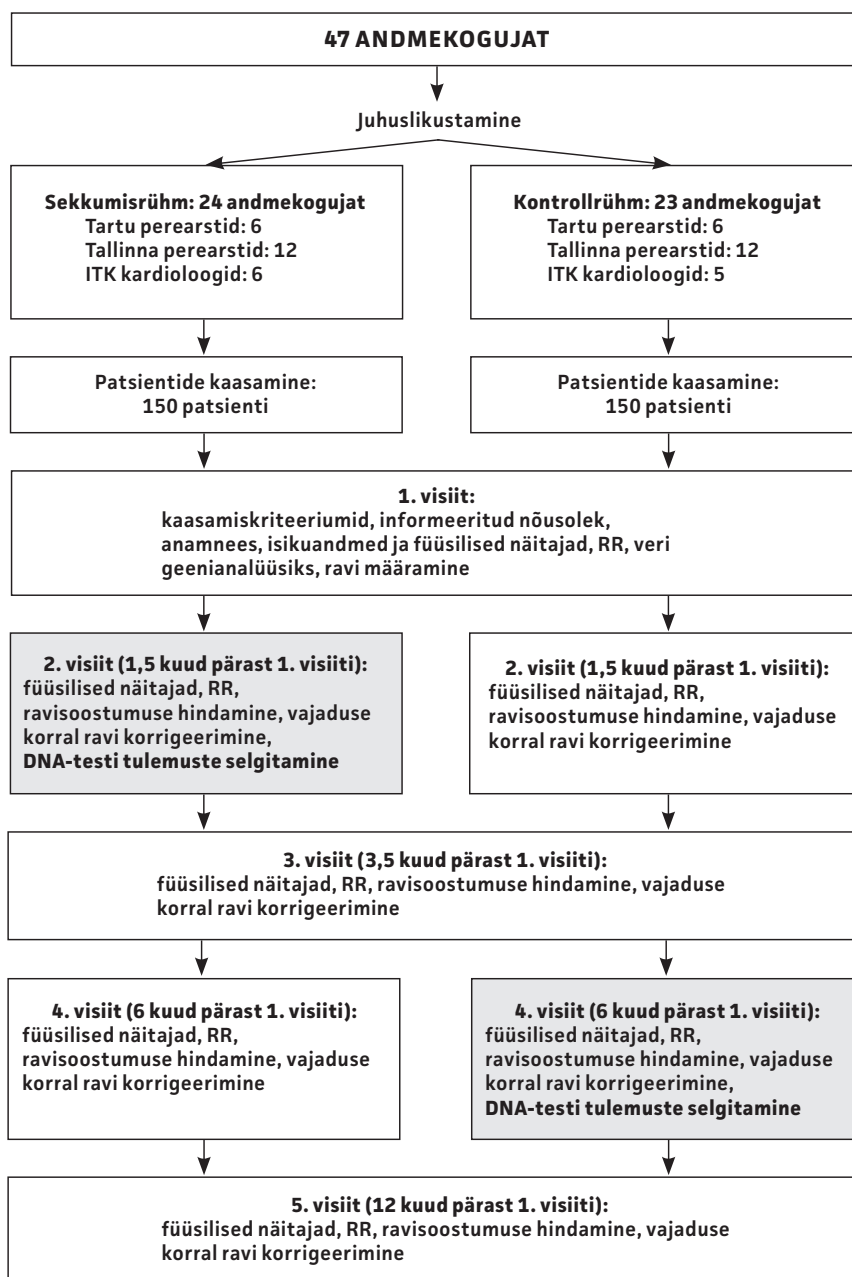
Vaadeldava uuringu puhul on tegemist avatud klaster-randomiseeritud sekkumisuuringuga. Kuna uurimisküsimustest tulenevalt ei ole võimalik uuritavat ja tema raviarsti pimendada uurimisgrupi suhtes, on indiviidide (patsientide) randomiseerimise asemel kasutatud klatri (raviarsti) tasemel randomiseerimist. Seega ühe raviarsti kõik patsiendid kuuluvad kas kontroll- või sekkumisgruppi. Uuringu kavandit valides lähtuti asjaolust, et sekkumisgrupi patsientide nõustamine võib mõjutada arsti käitumist ka kontrollgruppi kuuluvate patsientidega ning siis väheneks gruppides erinevus. Raviarstide randomiseerimine muudab nii kontroll- kui ka sekkumisgrupid sarnaseks ka juhul, kui arstide patsientide seas esineb erinevusi. Uuringus osalevad perearstid ja kardioloogid on randomiseeritud eraldi kihtidena, et oleks tagatud nende sarnane jaotus nii kontroll-kui sekkumisgrupis ja oleks võimalik grappe võrrelda ka raviarsti eriala kaupa.

Igal patsiendil toimus aasta jooksul viis uuringuviiti. Tegevused visiitide kaupa on toodud joonisel (3). Erinevalt kontrollgrupist saavad sekkumisgrupis olevad patsiendid 2.visiidil informatsiooni ka personaalsete geneetiliste riskiskooride kohta. Riskiskoorid on hinnatud II tüüpi diabeedi ehk suhkrutõve, kodade virvenduse ehk arütmia, südame ishmeeiatõve (südame verevarustuse probleem) ning ajuinsuldi kohta. Patsiendile edastatakse info, kas tema geneetiline risk konkreetse haigusse haigestuda on kõrge või mitte.

Käesolevas bakalaureusetöös püütakse jõuda järeldusele, kas personaalne tagasivise geneetiliste riskide kohta mõjutab vererõhu alanemist: kas sekkumisgrupil on 3.visiidil mõõdetud vererõhk 1.visiidil mõõdetust oluliselt väiksem kui kontrollgrupil.

Jooniselt 3 võib näha, et uuringusse plaaniti algselt kaasata 300 patsienti. Paraku ei õnnestunud uuringuga liitunud arstidel nii palju patsiente kaasata ning uuringuga liitus 239 patsienti. Kolmanda visiidi andmeid on laekunud vaid 222 patsiendi kohta, seega on 17 patsienti kas uuringu katkestanud või puuduvad nende kohta mingil muul põhjusel edasised andmed. Etteruttavalt öeldes kasutab autor mudeli, kus uuritavaks tunnuseks on patsiendi vererõhu muutus esimese ja kolmanda visiidi vahel, leidmisel seetõttu ainult neid 222 patsienti, kelle kohta on nii esimese kui kolmanda visiidi

andmed olemas.



Joonis 3: Uuringu skeem [11, lk 119].

6 Mitmetasandiline mudel klaster-randomiseeritud uuringu andmetele

Järgnev peatükk on refereeritud Triin Umbleja bakalaureusetöö "Mitmetasandilised mudelid" [12] ja Märt Mölsi loengukonspekti "Dispersioonanalüüsi segamudelid" põhjal [13].

Antud töö eesmärk on uurida, kas vererõhu muutuse ja personaalse geneetilise tagasiside saamise vahel on seos. Arvestada tuleb siinjuhul aga ka, et inimese vererõhku mõjutab veel mitmeid erinevaid tegureid nagu kaal, pikkus, tervisekäitumine. Vaatleme esmalt lihtsat mudelit ühe arsti ja tema patsientide jaoks. Sel juhul näeb mudel välja järgmine:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \varepsilon_i,$$

kus Y_i on funktsioontunnuse väärtus i -ndal patsiendil, X_i argumenttunnus i -ndal patsiendil, β_0 on vabaliige, β_1 tõus ja ε_i jääk. Vabaliige kirjeldab kõigi geneetilist riski mittesaanute vererõhu muutu keskmist, tõus näitab, kui palju erineb keskmine vererõhu muut geneetiliste riskide alast infot saanud patsientidel. Jääk kirjeldab kas mõõtmisveast tingitud või patsientide hetkelist omapära. Juhul, kus arstid on randomiseeritud, lihtsustub mudel aga veelgi. Seda seetõttu, et argumenttunnuseks X on binaarne tunnus: patsient kas sai geneetilist tagasisidet või mitte ning see on ühe arsti puhul konstantne. Seetõttu saame mudeli viia kujule

$$Y_i = \beta_0 + \varepsilon_i$$

See mudel kirjeldab ainult ühte arsti, kuid vaatlemaks mitut arsti korraga, võtame kasutusele arsti indeksi j ja saame mudeli kujul

$$y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}x_j + \varepsilon_{ij}, \tag{1}$$

milles indeks j tähistab arsti ja i patsienti. Vabaliige β_{0j} kirjeldab nende arstide patsientide, kes geneetilist teadmist ei ole saanud, keskmist vererõhu muutu. Tõus

β_{1j} näitab, kui palju geneetiliste riskide alast teadmist saanud patsientide vererõhu muudu keskmine erineb kontrollgrupist. ε_{ij} kirjeldab j -nda arsti i -nda patsiendi omapära.

Mudel (1) kirjeldab seost iga arsti jaoks eraldi. Üldisemate järelduste tegemiseks on tarvis vaadelda kõiki arste korraga.

6.1 Kahetasandiline juhuslike kordajatega mudel

Eelneva põhjal on teada, et iga arsti korral kehtib regressioonivõrrand kujul (1). Eri-nevate arstide patsientide vererõhu muudu (vererõhk 1.visiidil - vererõhk 3.visiidil) keskmine võib olla aga erinev, mistõttu erinevad regressioonivõrrandites vabaliik-med, kuid erineda võivad ka tõusuparameetrid. Kahetasandilise juhuslike kordaja-tega mudeli saame, kui käsitleme nii vabaliikmeid kui tõusuparameetreid juhuslike mõjudena. Eeldame, et $\beta_{0j} = \beta_0 + u_{0j}$ ja $\beta_{1j} = \beta_1 + u_{1j}$, kus u_{0j} ja u_{1j} on juhuslikud suurused parameetritega

$$E(u_{0j}) = E(u_{1j}) = 0,$$

$$Var(u_{0j}) = \sigma_{u0}^2,$$

$$Var(u_{1j}) = \sigma_{u1}^2,$$

$$Cov(u_{0j}, u_{1j}) = \sigma_{u01}.$$

Iga juhuslike kordajatega mudel koosneb fikseeritud ja juhuslikust osast. Fikseeritud parameetrite β_0 ja β_1 puhul eeldame, et nende väärtused jäävad samaks sõltumata valimist ning valimist sõltub vaid parameetrite hinnang ja selle täpsus. Seevastu on suurused u_{0j} ja u_{1j} juhuslikud ning nende väärtused sõltuvad otseselt valimist.

β_0 tähistab antud mudelis kõikide kontrollrühma arstide patsientide vererõhu muudu keskmist erinevust kontrollgrupi keskmisest ja u_{0j} on j -nda arsti patsien-di keskmise vererõhu muudu erinevus üldkeskmisest. Analoogiliselt on β_1 regres-sioonsirge keskmine tõus ja u_{1j} j -ndale arstil patsientide keskmine erinevus sellest. Sellise mudeli puhul ei saa eeldada, et juhuslikud tõusud ja juhuslikud vabaliik-

med ei oleks korreleeritud, mistõttu on vaja hinnata juhuslike osade kovariatsiooni $Cov(u_{0j}, u_{1j}) = \sigma_{u_{01}}$. Mudeli võib niisiis eelnevat arvesse võttes üldkujul välja kirjutada järgmiselt:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + (u_{0j} + u_{1j} x_{ij} + e_{0ij}). \quad (2)$$

Tavaliselt kirjutatakse mudeli fikseeritud osa kompaktsuse mõttes maatrikskujul

$$E(\mathbf{Y}) = \mathbf{X}\beta, \text{ kus } \mathbf{Y} = \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ \vdots \\ y_{n_m m} \end{pmatrix},$$

või

$$E(y_{ij}) = X_{ij}\beta = (X\beta)_{ij}, \text{ kus } X = \{X_{ij}\}.$$

Loogeliste sulgudega on tähistatud maatriksit, X on argumenttunnuste plaanimaatriks ja X_{ij} selle maatriksi ij -s rida. Mudeli (2) korral on plaanimaatriks esitatav kujul $X = \{1x_{ij}\}$, mis tähistab järgmist maatriksit:

$$X = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1m} \\ 1 & x_{21} & \dots & x_{2m} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{n_m 1} & \dots & x_{n_m m} \end{pmatrix},$$

Juhuslike muutujaid u_{0j}, u_{1j} ja e_{0ij} nimetatakse mudeli jääkideks. Sageli viidatakse suurustele u_{0j} ja u_{1j} kui juhuslikele mõjudele. Kui tegemist on ühetasandilise mudeliga, siis on e_{0ij} tavalise lineaarse mudeli jääkliige.

Mudel (2) erineb regressioonianalüüsi lineaarsetest ja dispersioonianalüüsi mudelitest jääkliikmete rohkuse poolest. Täpsemalt eeldame antud kontekstis, et suurused u_{0j} ja u_{1j} on juhuslikud ja sõltuvad valimist. Seetõttu tuleb parameetrite hindamisel kasutada teistsuguseid meetodeid.

6.2 Dispersioonikomponentidega mudel

Mudeli (2) korral on tarvis hinnata kaht fikseeritud osa β_0 ja β_1 ning lisaks nelja parameetrit $\sigma_{u0}^2, \sigma_{u1}^2, \sigma_{u0}$ ja σ_{e0}^2 . Kõiki viimast nelja nimetatakse juhuslikeks parameetriteks. Esmalt vaatleme kõige lihtsamat kahetasandilist mudelit, milles on juhuslikeks parameetriteks vaid σ_{u0}^2 ja σ_{e0}^2 . See on juhuslike kordajatega mudeli erijuht, mida nimetatakse dispersioonikomponentide mudeliks, sest funktsioontunnuse dispersioon avaldub kujul

$$Var(y_{ij}|\beta_0, \beta_1, x_{ij}) = Var(u_0 + e_{0ij}) = \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2.$$

Seega avaldub funktsioontunnuse dispersioon arstidevahelise ja arstisisese dispersioonide summana. Arstisisene dispersioon on ühe arsti patsientide vaheline varieeruvus. Dispersioonikomponentidega mudel tekib, kui tasemete vahel keskmine erineb, kuid otsitav seos on tasemeti ühesugune, st regressioonmudeli sirgete tõusud ei erine oluliselt. Käesoleva töö andmete korral tekiks dispersioonikomponentidega mudel, kui arstide kaupa oleks vererõhu muutus erinev, kuid seos vererõhu muutuse ja geneetilise tagasiside saamise/mittesaamise vahel on arstiti ühesugune. Mudeli võime sel juhul kirjutada kujul

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + (u_{0j} + e_{0ij}).$$

Dispersioonikomponentidega mudelit nimetatakse ka juhuslike vabaliikmetega mudeliks. Kogudispersioon on iga vaatluse jaoks konstantne ja kovariatsioon kahe sama taseme vaatluse (kahe sama arsti patsiendi) vahel avaldub kujul

$$Cov(u_{0j} + e_{0i_1j}, u_{0j} + e_{0i_2j}) = Cov(u_{0j}, u_{0j}) = \sigma_{u0}^2,$$

sest esimese tasandi jäägid on eeldusekohaselt sõltumatud. Kovariatsioon kahe vaatluse vahel on avaldub kujul

$$\rho = \frac{\sigma_{u0}^2}{\sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2}.$$

Sellist korrelatsiooni nimetatakse antud juhul arstisiseseks korrelatsiooniks ehk ühe arsti kahe patsiendi vaheliseks korrelatsiooniks.

Kuna korrelatsioon erineb nullist, sest mudelis on rohkem kui üks jääkliige, ei ole rakendatavad tavapärased parameetrite hindamismeetodid nagu vähimruutude meetod. Vaatleme detailsemalt kahetasandiliste andmete struktuuri, lähtudes järgnevast korrelatsioonimaatriksist

$$\begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 & \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 \\ \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 & \sigma_{u0}^2 \\ \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 \end{pmatrix}$$

Selline 3×3 maatriks, mis on tuletatud eelnevatest avaldistest, on kovariatsioonimaatriks kolme sama arsti patsiendi vahel. Erinevate arstide patsientide vahel on kovariatsioon aga 0, sest need vaatlused on üksteisest sõltumatud.

Olgu meil vaatluse all kaks arsti, kellest ühel on kolm ja teisel kaks patsienti. Saame blokk-diagonaalse struktuuriga kovariatsioonimaatriksi.

$$\begin{pmatrix} A & 0 \\ 0 & B \end{pmatrix}, \quad (3)$$

kus

$$A = \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 & \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 \\ \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 & \sigma_{u0}^2 \\ \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 \end{pmatrix}$$

ning

$$B = \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 & \sigma_{u0}^2 \\ \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 \end{pmatrix}.$$

Analoogse struktuuriga maatriksi saame ka üldisemal juhul, st kui arste on n ja neist igal on $n_i, i \in \{1, \dots, n\}$ patsienti.

Üldisemat esitust kasutades võime maatriksi (3) üles kirjutada järgmiselt:

$$V_2 = \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 J_{(3)} + \sigma_{e0}^2 I_{(3)} & 0 \\ 0 & \sigma_{u0}^2 J_{(2)} + \sigma_{e0}^2 I_{(2)} \end{pmatrix}. \quad (4)$$

Maatriksi (4) korral tähistab $I_{(n)}$ ($n \times n$) ühikmaatriksit ja $J_{(n)}$ ühtedest koosnevat ($n \times n$) maatriksit. Alaindeks 2 V juures tähistab kahetasandilist mudelit.

6.3 Üldine kahetasandiline juhuslike kordajatega mudel

Tavaliselt ei piisa aga mingi funktsioontunnuse kirjeldamisel vaid ühest argumenttunnusest. Antud juhul võiks lisaks geneetilise tagasiside saamisele kasutada andmeid patsiendi kehakaalu, pikkuse või tervisekäitumise kohta (nt kas inimene suitsetab, tarbib alkoholi). Kaasates mudelisse (2) veel argumenttunnuseid, on võimalik kirjeldada üldisemat olukorda.

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \sum_{h=2}^p \beta_h x_{hij} + (u_{0j} + u_{1j} x_{1ij} + e_{0ij}). \quad (5)$$

Mudel (5) on kordaja arstide tasandil juhuslik, mistõttu saame arstide bloki jaoks kahe patsiendi korral blokkstruktuuri

$$\text{Kovariatsioonimaatriks} = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 + 2\sigma_{u01}x_{1j} + \sigma_{u1}^2 x_{1j}^2 + \sigma_{e0}^2 & \sigma_{u0}^2 + \sigma_{u01}(x_{1j} + x_{2j}) + \sigma_{u1}^2 x_{1j}x_{2j} \\ \sigma_{u0}^2 + \sigma_{u01}(x_{1j} + x_{2j}) + \sigma_{u1}^2 x_{1j}x_{2j} & \sigma_{u0}^2 + 2\sigma_{u01}x_{2j} + \sigma_{u1}^2 x_{2j}^2 + \sigma_{e0}^2 \end{pmatrix},$$

millest teisiti tähistades

$$\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix} := X_j \Omega_2 X_j^T + \begin{pmatrix} \Omega_1 & 0 \\ 0 & \Omega_1 \end{pmatrix},$$

$$X_j = \begin{pmatrix} 1 & x_{1j} \\ 1 & x_{2j} \end{pmatrix},$$

$$\Omega_2 = \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u01} \\ \sigma_{u01} & \sigma_{u1}^2 \end{pmatrix},$$

$$\Omega_1 = \sigma_{e0}^2.$$

Maatriks Ω_2 on juhusliku vabaliikme u_{0j} ja juhusliku tõusu u_{1j} kovariatsioonimaatriks arstide tasandil. Maatriks Ω_1 on patsientide tasandi juhuslike kordajate kovariatsioonimaatriks, kus antud juhul on ainult dispersioon.

6.4 Kahetasandilised mudelid

Kahetasandilise mudeli hindamiseks kasutatakse iteratiivsest vähimruutude meetodist (IVRM). Olgu vaatluse all kahetasandiline dispersioonikomponentidega mudel

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + (u_{0j} + e_{0ij}).$$

Eeldame, et teame dispersioone ning seeläbi ka maatriksit V_2 ja saame rakendada fikseeritud kordajate leidmiseks üldistatud vähimruutude meetodit (ÜVRM). ÜVRMi abil saab maatriksi β jaoks leida hinnangu järgmiselt:

$$\hat{\beta} = (X^T V_2^{-1} X)^{-1} X^T V_2^{-1} Y, \quad (6)$$

kus

$$X = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ 1 & x_{21} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{n_m m} \end{pmatrix},$$

$$Y = \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ \vdots \\ y_{n_m m} \end{pmatrix},$$

kus on m arsti ja j -ndal arstil n_j patsienti. Valem (6) annab muuhulgas ka suurima tõepära hinnangud, kui jäägid on normaaljaotusega.

Hindamisprotseduur kahetasandilise mudeli korral on iteratiivne. Alustuseks võetakse mingid alglähendid ja saadakse $\hat{\beta}_{(0)}$. Tavaliselt kasutatakse $\hat{\beta}_{(0)}$ leidmiseks vähimruutude meetodit. Neist moodustatakse nn esialgsed jäägid (inglise keeles *raw residuals*)

$$\tilde{y}_{ij} = y_{ij} - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 x_{ij}.$$

Esialgsete jääkide vektori võib kirjutada kujul

$$\tilde{Y} = (\tilde{y}_{11} \dots \tilde{y}_{n_j}), \text{ kus } n = \sum_{i=1}^m n_i$$

ja n_i on i -nda arsti patsientide arv.

Ristkorrutismaatriksi $\tilde{Y}\tilde{Y}^T$ keskväärtus on V_2 . Kasutades vec operaatorit, saame moodustada $\text{vec}(\tilde{Y} = \{\tilde{y}_{ij}\})$ ja $\text{vec}(V_2)$. Nendevahelise seose annab järgmine lineaarne mudel

$$\begin{pmatrix} \tilde{y}_{11}^2 \\ \tilde{y}_{21}\tilde{y}_{11} \\ \vdots \\ \tilde{y}_{22}^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 \\ \sigma_{u0}^2 \\ \vdots \\ \sigma_{u0}^2 + \sigma_{e0}^2 \end{pmatrix} + R = \sigma_{u0}^2 \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} + \sigma_{e0}^2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} + R,$$

kus R on jääkvektor. Kordajate σ_{u0}^2 ja σ_{e0}^2 hindamiseks rakendatakse ÜVRM-t.

Saades ÜVRM-t kasutades hinnangud, korraldatakse protsessi, kasutades valemit (6), kuniks toimub koondumine ja tsüklit uuesti läbides ühegi parameetri hinnang ei muutu.

7 "Indimed – hüpertensioon" andmete analüüs

7.1 Kirjeldav statistika: ülevaade patsientidest uuringuga liitumisel

Andmestikus on 1.visiidi andmeid 239 patsiendi kohta. Käesolevas peatükis iseloomustatakse tunnuseid, mida hiljem kasutatakse mudeli hindamisel: patsiendi vanus, pikkus, kaal, suitsetamine ja alkoholitarbimine.

Alkoholitarbimist iseloomustab tunnus, kas patsient on viimase 12 kuu jooksul alkoholi tarbinud. Selgub, et eitava vastuse on andnud vaid 8 patsienti, so 3.3%. Seetõttu ei ole seda tunnust mõistlik edasises mudeliotsingus üldse kasutada: alkoholitarbijaid on selgelt enamus ja mittetarbimise võimalik olulisus mõjutaks väga väheseid. Neid inimesi lähemalt uurides selgub, et neist 3 on alla 38 aasta vanused ning 5 üle 56 aasta vanused. Üks võimalik põhjus sellisele vanuselisele jaotusele mittejoojate hulgas on, et nooremad mehed ei joo oma põhimõtete pärast, st on karsklased. Vanemate meeste puhul võib olla, et inimesed tervis ei luba tal alkoholi tarbida.

Inimese pikkust ja kehakaalu iseloomustades tuleb silmas pidada, et need on omavahel väga tihedalt seotud. Seetõttu otsustab autor kasutada mudelis hoopis näitajat kehamassiindeks, mis võtab korraga arvesse nii inimese pikkust kui kaalu. Uus tunnus kehamassiindeks arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Kehamassiindeks} = \frac{\text{Kaal(kg)}}{(\text{Pikkus(m)})^2}.$$

Uuritavaks tunnuseks mudelis ehk funktsioontunnuseks on vererõhu muutus: kui suur vahe on 1. ja 3.visiidil mõõdetud vererõhul. Selleks defineeritakse uus tunnus muutus, kus lahutatakse esimesel visiidil mõõdetud vererõhust kolmandal visiidil mõõdetud vererõhk. Funktsioontunnust on aga mõneti keeruline defineerida. Autor on läinud antud juhul seda teed, et koostab kolm mudelit: esimene diastoolse vererõhu muutusele, teine süstoolse vererõhu muutusele ja kolmas pulsirõhu muutusele.

Pulsirõhk on süstoolse ning diastoolse vererõhu vahe ning kuigi varem on erinevad allikad eelistanud vaadata ainult diastoolse või ainult süstoolse vererõhu muutust, siis nüüd arvatakse, et üht ei saa teisele eelistada. Seetõttu võib pulsirõhku vaadata kui kompromissi, mis ei eelista ei süstoolset ega diastoolset vererõhku, ent sisaldab endas neid mõlemaid [16].

Patsiente uuringuga liitumisel iseloomustab järgnev tabel:

Tabel 1: Patsientide näitajad 1. visiidil. Lühend "sd" tähistab standardhälvet ning "KMI" kehamassiindeksit.

Tunnus	Statistik	Kõik patsiendid	Kontrollgrupp	Sekkumisgrupp
Vanus	Keskmine (sd)	41.5 (12.2)	41.2 (12.4)	41.7 (12.0)
	Min	18	18	19
	Max	65	65	63
KMI	Keskmine (sd)	29.2 (4.6)	29.6 (4.6)	28.4 (4.6)
	Min	19.7	19.7	21.6
	Max	43.0	43.0	41.5
Diastoolne vererõhk	Keskmine (sd)	94.1 (7.5)	94.8 (8.5)	93.4 (6.4)
	Min	66.0	66.0	77.0
	Max	125.0	123.0	125.0
Süstoolne vererõhk	Keskmine (sd)	153.0 (11.5)	153.4 (12.2)	152.6 (10.7)
	Min	115.0	116.0	115.0
	Max	200.0	179.0	200.0
Pulsirõhk	Keskmine (sd)	59.0 (11.4)	58.7 (11.7)	59.2 (11.3)
	Min	28.0	28.0	35.0
	Max	105.0	87.0	105.0
Regulaarne suitsetaja	Arv (%)	93 (38.9%)	46 (30.3%)	47 (37.6%)

Patsientide vanus andmestikus varieerub 18. eluaastast 65.eluaastani. See on väga hea näitaja, sest uuringusse plaanitigi kaasata mehi vanuses 18-65 eluaastat, seega on kaetud vahemiku mõlemad otspunktid.

TÜ Kliinikumi kodulehe põhjal on kehamassiindeksi üldlevinud normväärtused 18.5-24.9, ülekaalulisus 25.0-29.9 ning rasvumine üle 30.0 [14]. Kuna maksimaalne väärtus ületab ka 30.0 piiri, on patsientide hulgas ka rasvunuid. See omakorda annab kinnitust teadmisele, et rasvumine tõepoolest on seotud kõrgvererõhutõppe haigestumisega [15].

Suitsetamist on andmestikus kodeeritud järgmiselt: kas inimene suitsetab uuringuga liitudes või mitte. Seejuures ei puudutata seda, kui tihti või kui kaua on inimene suitsetanud või kas ta kunagi on suitsetanud. Tabeli põhjal võib näha, et uuringus osalenutest veidi üle kolmandiku suitsetab.

Lisaks võib tabelist 1 näha, et üldiselt on nii vere- kui pulsirõhu näitajad grupiti väga sarnased. Keskmine diastoolne vererõhk on uuringu alguses küll vaid veidi üle kõrgeks loetava 90mmHg, kuid süstoolne vererõhk see-eest on keskmiselt üle 10 palli kõrgem kui piir 140mmHg. Pulsirõhk varieerub suuresti: kontrollgrupis 28-st 87-ni ning sekkumisgrupis 35-st 105-ni. Keskmine pulsirõhk on aga grupiti väga sarnane: 58.7 kontrollgrupis ja 59.2 sekkumisgrupis.

Kokkuvõttes võib öelda, et uuringu alguses olid kontroll- ja sekkumisgrupp olulisemate näitajate osas üsna sarnased ja seega võib randomiseerimist lugeda õnnestunuks.

7.2 Vererõhu muutus 1. ja 3. visiidil: kirjeldav ülevaade

Kolmanda visiidi vere- ja pulsirõhuandmeid iseloomustab järgnev tabel:

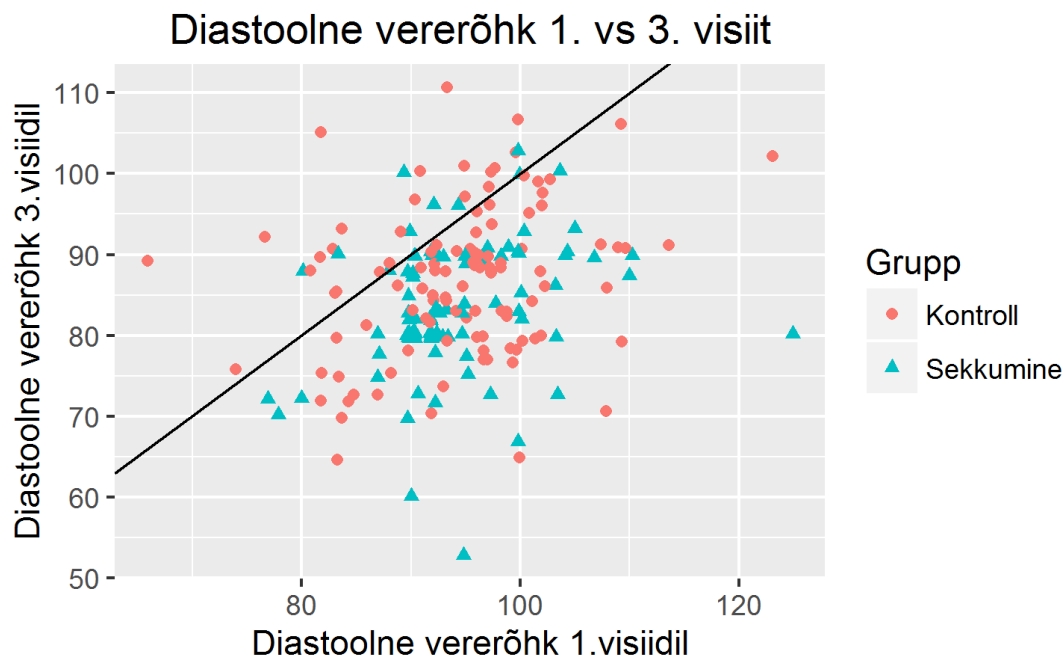
Tabel 2: Vere- ja pulsirõhunäitajad grupiti 3. visiidil.

Grupp	Tunnus	Keskmine	Miinum	Maksimum	Standardhälve
Sekkumine	Diastoolne vererõhk	82.5	53.0	103.0	7.5
	Süstoolne vererõhk	133.1	92.0	160.0	11.8
	Pulsirõhk	50.3	29.0	71.0	8.3
Kontroll	Diastoolne vererõhk	86.8	65.0	110.0	9.2
	Süstoolne vererõhk	137.1	100.0	182.0	12.8
	Pulsirõhk	50.4	28.0	98.0	10.7

Tabeli 2 andmed viitavad asjaolule, et vererõhunäitajad grupiti enam ühesugused ei ole. Pulsirõhu keskmise suhtes siiski grupiti suurt erinevust ei näi olevat. Sekkumisgrupil on andmeid vaadates nii süstoolne kui diastoolne vererõhk veidi rohkem

langenud: mõlemad keskmiselt ca 4mmHg enam. Ka minimaalsed ja maksimaalsed vere- ja pulsirõhunäitajad on sekkumisgrupis madalamad kui kontrollgrupis.

Järgnevalt iseloomustatakse diastoolse vererõhu muutust patsientide seas.



Joonis 4: Diastoolse vererõhu muutus grupiti.

Joonis 4 visualiseerib diastoolse vererõhu muutust grupiti. Jooniselt on näha, et enamikul patsientidest on diastoolne vererõhk langenud: nende vererõhk 3.visiidil on madalam kui 1.visiidil ning seetõttu paiknevad punktid allpool $y = x$ telge. Sarnased pildid süstoolse vererõhu muutuse (joonis (7)) ja pulsirõhu muutuse kohta (joonis (8)) koos kirjeldusega on leitavad lisas.

7.3 Kahetasandilise mudeli hindamine

Esmalt tuleb kontrollida, kas uuritavate andmete puhul on kontroll- ja sekkumisgrupp võrreldavad, st kas 1.visiidi andmete puhul on keskmine vererõhk grupiti statistiliselt mitteerinev (vastasel korral oleks andmetes kahe grupi vahel juba algselt erinevus ning grupid ei oleks võrreldavad). Selleks saab kasutada t-testi, mis võrd-

leb kahe grupi keskmisi. Kuna t-testi p -väärtus tuleb süstoolset vererõhku võrreldes 0.5148, diastoolset vererõhku võrreldes 0.1482 ning pulsirõhku võrreldes 0.7245 ehk suuremad kui olulisusenivooks valitud 0.05, on võimalik jääda nullhüpoteesi juurde ja öelda, et vererõhud ja pulsirõhk gruppide vahel uuringu alguses statistiliselt ei erine. Diastoolse vererõhu puhul ei olnud t-testi jaoks vajalik normaaljaotuse eeldus küll täidetud, ent vererõhu jaotus gruppidesse nagu <90 mmHg, $90-99$ mmHg ja >99 mmHg oli hii-ruut testi põhjal grupiti ühesugune (p -väärtus 0.1121).

Esmalt koostatakse *lihtne mudel*, kus uuritavaks tunnuseks on 1. mudeli puhul diastoolse vererõhu muutus, 2. mudeli puhul süstoolse vererõhu muutus ning 3. mudeli puhul pulsirõhu muutus ja argumenttunnus *grupp*. Tunnus grupp on defineeritud kui 0/1 tunnus: 0 kui patsient kuulus kontrollgruppi ning 1 kui ta kuulus sekkumisgruppi.

7.3.1 Vererõhu muutus

Järgnevalt vaadeldakse mitmetasandilist mudelit kujul (5) diastoolse vererõhu muutusele. Soovitakse testida, kas funktsioontunnust mõjutab argumenttunnus *grupp*. Selgub, et grupi mõju sellises mudelis ei ole statistiliselt oluline, sest p -väärtus on 0.1628, seega suurem kui olulisusnivoo 0.05, mistõttu tuleb jääda nullhüpoteesi juurde. Kuna patsientide kohta on teada ka nende vanus, pikkus, kaal ning tunnused, kas patsient suitsetab ja kas ta on viimase 12 kuu jooksul alkoholi tarvitanud, on võimalik ka neid arvesse võtta. Kasutatakse tahapoole- ehk kahanev-valikut (backward), mille korral lisatakse mudelisse kõik parameetrid, mille olulisust soovitakse testida, ning p -väärtuse alusel jäetakse igal sammul välja argument, mille väljajätmine mudeli sobivust andmetega oluliselt ei vähenda. Protsessi jätkatakse kuni mudelis enam statistiliselt mitteolulisi parameetreid ei ole. Väljajäetud argumente enam mudelisse tagasi ei lisata [17].

Lisades kõik argumenttunnused mudelisse, saab järjekorras välja jätta kehamassiindeksi (p -väärtus 0.9195), seejärel vanuse (p -väärtus 0.4060), järgmisena suitsetamise (p -väärtus 0.2080) ning lõpuks jääb mudelisse vaid grupp, mis, nagu juba

eelnevalt öeldud, on samuti statistiliselt mitteoluline (p -väärtus 0.1628).

Hoolimata sellest, et ei vanuse ega grupi peamõjud ei osutunud mudelis oluliseks, hinnatakse ka mudel vanuse ja sekkumisgrupi koosmõjuga. Selleks jagatakse vanused kolme gruppi: <30 , $30-45$ ning >45 . Nii jääb esimesse gruppi 44 meest (neist 23 sekkumis- ja 21 kontrollgrupis), teise 94 (neist 45 sekkumis- ja 49 kontrollgrupis) ning kolmandasse 84 meest (neist 45 sekkumis- ja 39 kontrollgrupis). Võrreldes seda mudelit tõepärasuhte testi abil ainult peamõjudega mudeliga, saadakse oluline erinevus (p -väärtus 0.0173). Seejärel hinnatakse nn pesastatud mudel, kus sekkumise mõju hinnatakse igas vanusgrupis eraldi. Mudeli parameetrid pesastatud mudeli korral koos nende 95% usaldusintervallidega on toodud tabelis (3).

Tabel 3: Mudeli parameetrid koos usaldusintervalli ja p -väärtusega.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	p -väärtus
Vabaliige	4.2 (-0.2; 8.6)	0.0683
Vanus 30-45	4.7 (-0.01; 9.5)	0.0537
Vanus > 45	6.0 (1.0; 11.0)	0.0201
I(Grupp=Sekkumine)*Vanus <30	9.8 (3.6; 15.9)	0.0023
I(Grupp=Sekkumine)*Vanus 30-45	1.5 (-3.3; 6.3)	0.5319
I(Grupp=Sekkumine)*Vanus >45	0.1 (-4.9; 5.1)	0.9757

Tabelist (3) on näha, et vanuse kasvades diastoolse vererõhu muutus kontrollgrupis suureneb, st diastoolne vererõhk langeb kontrollgrupis vanematel inimestel rohkem kui noorematel. Alla 30-aastastel sekkumisgrupi patsientidel langeb diastoolne vererõhk keskmiselt 9.8 mmHg enam kui sama vanadel kontrollgrupi patsientidel. 30-45-aastaste patsientide diastoolne vererõhk langeb keskmiselt 1.5 mmHg enam kui sama vanadel kontrollgrupi patsientidel. Üle 45-aastastel sekkumisgrupi patsientidel langeb diastoolne vererõhk keskmiselt vaid 0.1 mmHg enam kui sama vanadel kontrollgrupi patsientidel.

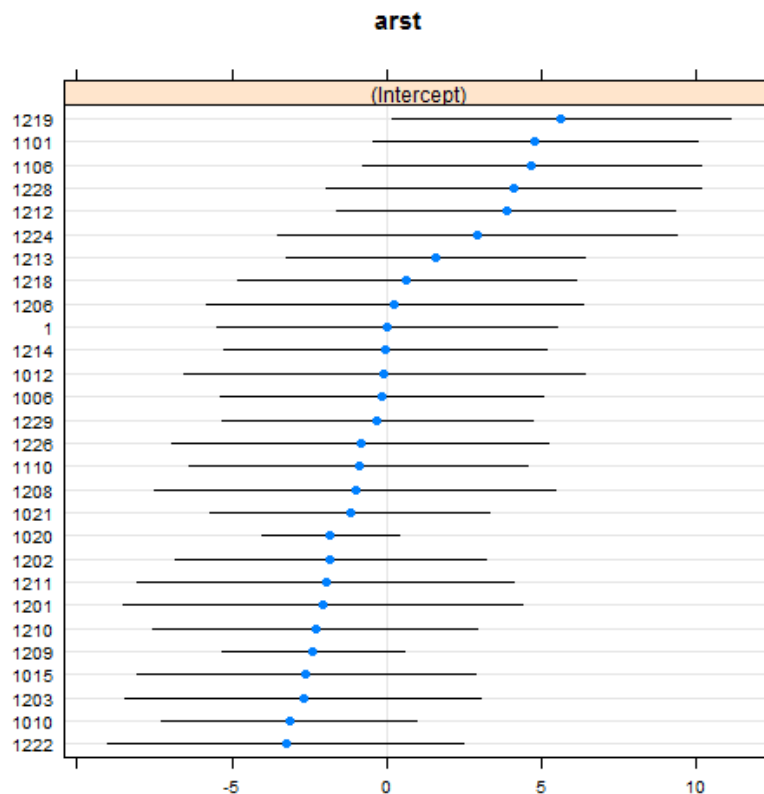
Saadud tulemused viitavad sellele, et tagasiside mõju avaldub eelkõige just noorte, alla 30-aastaste patsientide hulgas. Üle 45-aastastele tagasiside erilist mõju ei näi avaldavat. See võib olla põhjendatav sellega, et üle 45-aastased mehed tähtsustavad niigi juba tervist ning selle eest hoolitsemist. Seetõttu võtavad nad ilmselt ravimeid

hoolsalt olenemata sellest, kes saavad geneetilist tagasisidet või mitte. Noored seevastu arvavad tihti, et nende organism on veel võimekas ja terve ning ei pea kõrget vererõhku väga suureks probleemiks. Geneetilise tagasiside saamine näib neid aga rohkem mõjutavat ning mõtlema panevat, mistõttu langeb tagasiside saanutel vererõhk oluliselt rohkem. 30-45-aastaste hulgas samuti suurt muutust näha ei ole. Muutus on küll positiivses suunas, ent ilmselt on ka need inimesed juba piisavalt vastutustundlikud, et ravi ka ilma geneetilise tagasisideta järgida.

Autorile pakub lisaks mudeli hindamisele huvi, kuidas varieerus arstide mõju vererõhu langemisele, st kui palju ühe arsti mõju (mudelis (4) tähistatud u_{0j}) erines arstide üldkeskmisest (mudelis (4) tähistatud β_0).

Arstide patsientide arv on väga varieeruv. Oli arste, kas kaasasid uuringusse vaid 1 patsiendi, kuid ka neid, kes kaasasid 31 ja 62 patsienti. Keskmiselt kaasas sekkumisgruppi kuulunud arst uuringusse 6.9 ja kontrollgruppi kuulunud arst 7.1 patsienti.

Arsti mõju diastoolse vererõhu muutusele iseloomustab järgnev joonis, kus on toodud arsti keskmine mõju koos usaldusintervalliga. Joonise tegemiseks on koondatud arstid, kes kaasasid uuringusse vaid ühe patsiendi, koodi alla "1". Seda on tehtud seetõttu, et selliste arstide, kes osalesid uuringus ühe patsiendiga, jaoks ei ole võimalik arvutada arsti mõjule usaldusintervalli.



Joonis 5: Arsti mõju diastoolse vererõhu muutusele.

Jooniselt 5 nähtub, et kuigi arstide mõju diastoolse vererõhu muutusele on tõepoolest erinev, katavad pea kõigi usaldusintervallid väärtust 0. Kõige enam erines üldkeskmisest sekkumisgrupi viie patsiendiga arst number 1219: keskmiselt 5.1 mm-Hg. Kontrollgrupi arstidest oli kõige suurem mõju diastoolse vererõhu muutusele tema patsientide seas samuti viie patsiendiga arstil number 1212: patsientide vererõhu muutus erines keskmiselt 3.5 mmHg üldkeskmisest.

Järgmiseks sobitatakse mudelit süstoolse vererõhu muutusele. Hüpotees on taas, et funktsioontunnust vererõhu muutus mõjutab argumenttunnus *grupp*. Selgub, et grupi mõju ka sellises mudelis ei ole statistiliselt oluline, sest p -väärtus on 0.8841, seega suurem kui olulisusnivoo 0.05, mistõttu tuleb jääda nullhüpoteesi juurde. Sarnaselt eelnevale olukorraale lisatakse ka seekord mudelisse patsiendi vanus, kehamassiindeks ja suitsetamistunnus. Selgub, et esimesena tuleb mudelist välja jätta tunnus *grupp* (p -väärtus 0.9687), seejärel kehamassiindeks (p -väärtus 0.9116), siis suite-

tamine (p -väärtus 0.6453) ning viimaks vanus (p -väärtus 0.4981). Ükski proovitud tunnustest ei olnud süstoolse vererõhu muuduga oluliselt seotud.

Kuna töö hüpotees põhineb vererõhumuutuse ja geneetilise tagasiside saamise vahelise seose olemasolul, pakub autorile huvi, kas sarnaselt diastoolse vererõhu muutusega võiks ka süstoolse puhul olla grupil ja kolmel eelnevalt defineeritud vanusgrupil koosmõju. Selgub aga, et selle mudeli korral koosmõju puudub.

Lisas olev joonis 7 iseloomustab arsti mõju süstoolse vererõhu muutusele.

Sekkumisgrupi arstidest oli siin kõige suurem mõju viie patsiendiga arstil number 1219: tema patsientide keskmine muutus erines üldkeskmisest 11.9 mmHg. Kontrollgrupi arstidest oli suurim mõju kahe patsiendiga arstil numbriga 1224 ning tema patsientide keskmine muutus erines üldkeskmisest 10.1 mmHg.

7.3.2 Pulsirõhu muutus

Tundmata vererõhku mõjutavaid tegureid üldiselt, oli autorile eelmise kahe mudeli tulemus üllatav: süstoolset ja diastoolset vererõhku paistavad mõjutavat erinevad aspektid. Ometi on intuitiivselt kaks uuritud tunnust omavahel väga tihedalt seotud. Seega võiks pulsirõhku ehk nii diastoolset kui süstoolset vererõhku arvestavat tunnust uurides saada selgemaks, mis tegelikult vererõhu langemisele kaasa aitab.

Erinevaid tunnuseid pulsirõhu muutuse mudelisse lisades selgub taas, et enamik tunnuseid üksi olulised ei ole. Mudelist võib järjest välja jätta nii kehamassiindeksi (p -väärtus 0.8171), vanuse (p -väärtus 0.9669), suitsetamise (p -väärtus 0.6063) kui ka grupi (p -väärtus 0.5344).

Eelnevale tuginedes püüab autor ka pulsirõhu korral leida seost pulsirõhu muutuse ning grupi ja vanusgrupi koosmõju vahel. Võrreldes seda mudelit sarnaselt diastoolse vererõhu muutuse korral tõepärasuhte testi abil ainult peamõjudega mudeliga, saadakse taas oluline erinevus (p -väärtus 0.0294).

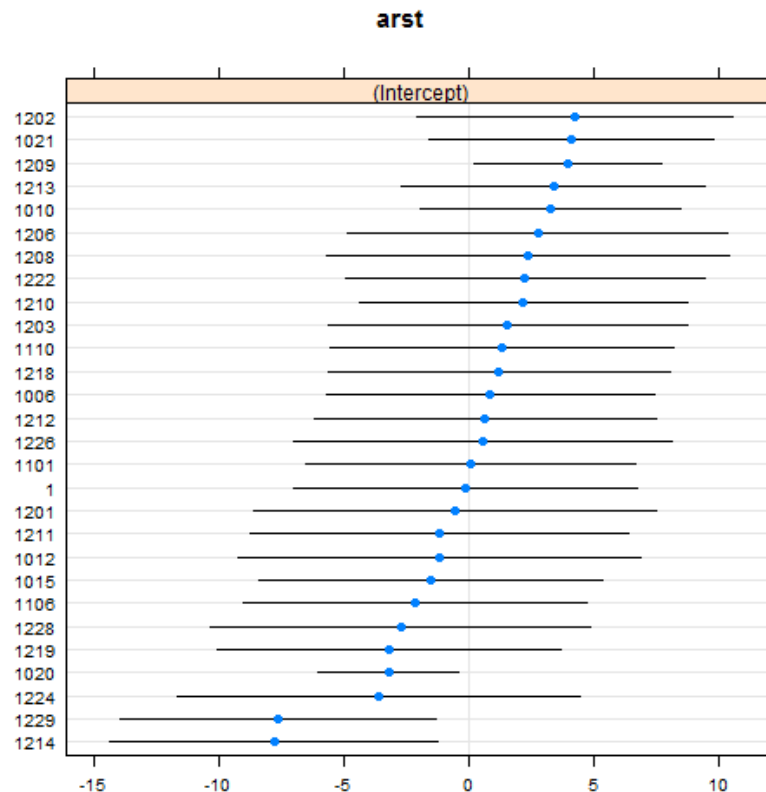
Tabel 4: Mudeli parameetrid koos usaldusintervalli ja p -väärtusega.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	p -väärtus
Vabaliige	16.0 (10.4; 21.5)	0.0000
Vanus 30-45	-7.8 (-13.8; -1.7)	0.0132
Vanus > 45	-8.8 (-15.1; -2.4;)	0.0079
I(Grupp=Sekkumine)*Vanus <30	-8.8 (-16.5; -1.1)	0.0264
I(Grupp=Sekkumine)*Vanus 30-45	-2.0 (- 7.9; 3.9)	0.5119
I(Grupp=Sekkumine)*Vanus >45	3.0 (- 3.2; 9.1)	0.3531

Tabelist (4) võib näha, et võrreldes alla 30-aastaseid sekkumis- ja kontrollgrupi patsiente, langeb esimesse kuulujatel pulsirõhk keskmiselt 8.8 mmHg vähem kui teise gruppi kuulujatel. 30-45-aastastel sekkumisgrupi patsientidel langeb pulsirõhk keskmiselt 2.0 mmHg vähem kui sama vanadel kontrollgrupi patsientidel. Üle 45-aastaste patsientide seas langeb pulsirõhk sekkumisgruppi kuulujatel keskmiselt 3.0 mmHg enam kui sama vanadel kontrollgruppi kuulujatel.

Võrreldes diastoolse vererõhu muutusega on pulsirõhu korral seos vastupidine: kontrollgrupis langeb pulsirõhk rohkem kui sekkumisgrupis. Asjaolu on põhjendatav aga sellega, et gruppides muutub erinevalt vaid diastoolne vererõhk, süstoolne langeb või tõuseb ühtmoodi. Selles tingitult muutub pulsirõhk sekkumisgrupis vähem: nende pulsirõhk 3.visiidil on kõrgem kui kontrollgrupil. Seda seetõttu, et 3.visiidiks on sekkumisgrupi diastoolne vererõhk langenud rohkem kui kontrollgrupis ning süstoolse ja diastoolse vererõhu vahe on suurem.

Ka pulsirõhu korral uuris autor arstide mõju selle muutusele. Järgnev joonis visualiseerib arsti mõju pulsirõhu muutusele. Ka siin on joonise tegemiseks koondatud arstid, kes kaasasid uuringusse vaid ühe patsiendi, koodi alla "1".



Joonis 6: Arsti mõju pulsirõhu muutusele.

Jooniselt 6 on näha, et ka pulsirõhu muutuse korral ei kata mitmed usaldusintervallid parameetrit 0. Siiski ei jää ükski neist usaldusintervallidest parameetrist 0 eriti kaugemale, vaid on sellele väga lähedal. Kontrollgrupi arstidest oli suurim mõju seitsme patsiendiga arstil number 1202 ja sekkumisgrupist kuue patsiendiga arstil number 1214. Nende patsientide keskmine pulsirõhu muutus erines üldkeskmisest vastavalt 4.0 ja 7.3 mmHg.

7.3.3 Mudel sekkumisgrupile

Mudeli sobitamisel tundus autorile põnev, millist tagasisidet patsiendid saavad. Kas asjaolu, et grupi mõju üksi mudelis oluline ei ole, võib olla tingitud sellest, et sekkumisgrupi patsiendid said tagasisidet väga erinevalt? Kui paljudel patsientidel üldse oli mõne haiguse suhtes kõrge riskiskoor?

Selgub, et sekkumisgrupi patsientidest oli 63.7%-l vähemalt ühe haiguse suhtes

kõrge riskiskoor. Autor püstitab hüpoteesi, et patsiendid, kellel on vähemalt ühe haiguse suhtes kõrge riskiskoor, võtavad ravimeid korralikumalt ning nende vererõhk langeb rohkem. Mudelit sobitatakse ainult sekkumisgrupile, sest kontrollgrupi patsiendid tagasisidet geneetilise riski kohta ei saanud.

Paraku see hüpotees aga kinnitust ei saa. Ei diastoolse, süstoolse vererõhu ega ka pulsirõhu muutuse korral ei ole teadmine, et patsiendil on mõne haiguse suhtes kõrge riskiskoor, mudelis oluline. Kindlasti on siinkohal oluline roll ka valimi suurusel: ühegi haiguse suhtes ei olnud kõrge riskiskoor 41-l patsiendil ja vähemalt ühe haiguse suhtes oli kõrge riskiskoor 72-l patsiendil. Antud aspekti puhul võiks intuiitiivselt geneetilise tagasiside sisu ikkagi patsiendi ravijärgimust mõjutada: kui patsiendile selgitada, et tal on mõne haiguse suhtes kõrge riskiskoor, võiks see teda panna rohkem muretsema, kui inimest, kellel ei ole ühegi haiguse suhtes kõrget riskiskoori. Omaette küsimus on, kas sellise tagasiside saamine patsiendi ravijärgimust pikemaajaliselt mõjutab või on hirm ajutine ja ununeb peagi. Seetõttu on võimalik, et patsient võtab pärast tagasiside saamist ravimeid hoolsamalt, ent ajapikku mure väheneb ning ta sarnaneb järjest enam patsiendile, kes kas ei ole tagasisidet saanud või kelle tagasiside teda oluliselt muretsema ei pannud.

Teisalt võib tulemust vaadata kui head märki sellest, et patsiendi ravimimanustamine ei sõltu sellest, millised tema riskid mõnda haigusse haigestuda on. Võib olla, et patsiendid teadvustavad endale, et madalad riskiskoorid ei tähenda seda, et oht haigestuda puudub. Seetõttu võtavad nad info omaks ning ravivad end sama hästi, kui need, kellel on mõne haiguse suhtes kõrge riskiskoor.

8 Kokkuvõte

Antud bakaleureusetöö eesmärk oli uurida, kas personaalset geneetilist tagasisidet saavate patsientide vererõhk langeb enam kui patsientidel, kes tagasisidet ei saa. Kasutatavad andmed pärinesid uuringust, mis plaanilt oli klaster-randomiseeritud katse. Seose leidmiseks kasutati mitmetasandilist mudelit. Mudel koostati eraldi diastoolse, süstoolse vererõhu ning pulsirõhu muutusele.

Töö esimeses osas anti ülevaade nii kõrgvererõhutõvest, geneetika põhimõistetest, randomiseeritud ja klaster-randomiseeritud katsetest, uuringust, mille andmeid kasutati, kui ka mitmetasandilisest mudelist. Töö teises osas kirjeldati esmalt andmeid ning seejärel koostati mudelid.

Osutus, diastoolse vererõhu muutusele oli geneetiliselt tagasisidel mõju, kuid seda koosmõjus vanusega. Mudelis ei jäänud oluliseks, kas patsient suitsetas või mitte ega ka tema kehamassiindeks. Alla 30-aastastel sekkumisgrupi patsientidel langes diastoolne vererõhk keskmiselt 9.8 mmHg rohkem kui kontrollgrupi patsientidel. 30-45-aastastel sekkumisgrupi patsientidel langes diastoolne vererõhk keskmiselt 1.5 mmHg rohkem kui sama vanadel kontrollgrupi patsientidel. Üle 45-aastaste patsientide hulgas langes geneetilist tagasisidet saanute vererõhk vaid 0.1 mmHg rohkem kui sama vanadel tagasisidet mittesaanutel. Seega võib saadud tulemuste põhjal järeldada, et oluline on tagasisidet anda just noortele.

Süstoolset vererõhku uurides selgus, et selle muutusele geneetiline tagasiside mõju ei avalda. Puudus ka koosmõju vanusega. Samuti ei jäänud mudelisse oluliseks ei suitsetamine ega patsiendi kehamassiindeks.

Pulsirõhu mudelis ei jäänud sarnaselt eelmistega oluliseks patsiendi suitsetamine ega kehamassiindeks. Oluline oli aga geneetilise tagasiside koosmõju vanusega. Alla 30-aastaste patsientide seas langeb sekkumisgrupis olijatel pulsirõhk 8.8 mmHg vähem kui kontrollgruppi kuulujatel. 30-45-aastastel sekkumisgrupi patsientidel langeb pulsirõhk keskmiselt 2 mmHg vähem kui kontrollgrupi patsientidel. Üle 45-aastaste patsientide seas langeb pulsirõhk sekkumisgrupi patsientidel keskmiselt 3

mmHg enam kui kontrollgruppi kuulujatel.

Lisaks uuriti, kas geneetiliste riskide alase teabe sisu mõjutab vere- või pulsirõhu langemist. Selleks võrreldi patsiente, kellel mõne haiguse suhtes oli kõrge riskiskoor nendega, kellel ühegi haiguse suhtes kõrget riskiskoor ei olnud. Seega koostati mudel ainult sekkumisgrupile. Selgus, et teabe sisu vere- ega pulsirõhu langemist ei mõjuta.

Antud töö näol oli tegemist uuringu "Indimed – hüpertensioon" esmase analüüsiga, kus võrreldi vaid vererõhu muutust esimeseks sekkumisjärgseks visiidiks. Edaspidi oleks vajalik analüüsida kõigi 5 visiidi andmeid ning analüüsi kaasata ka patsientide poolt raporteeritud andmed ravimivõtmise kohta.

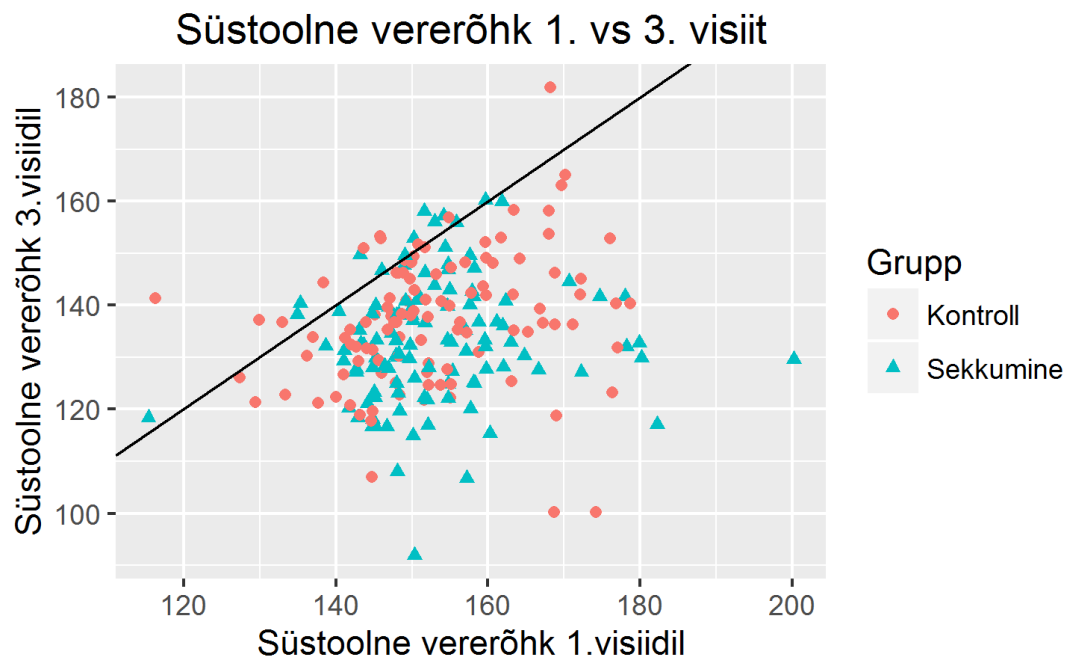
Viited

- [1] M. Pedaste, "Kõrgvererõhutõbi", kodu.ut.ee/~pedaste/tubakas/korgvererohutobi.html (17.04.2016)
- [2] R Core Team, "R: A Language and Environment for Statistical Computing", 2013, <http://www.R-project.org/>.
- [3] MTÜ Eesti Abikeskused, "Kõrgvererõhktõbi", inimene.ee/k/korgvererohktobi (17.04.2016).
- [4] SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, "Vererõhk ja kõrgvererõhutõbi ehk hüpertoonia", infoleht (2015).
- [5] T. Kaart, T. Möls, "Populatsioonigeneetika genotüüpide tasemel", loengukonspekt, Tartu Ülikooli matemaatilise statistika instituut, (2010), ph.emu.ee/~ktanel/MTMS_02_007/loeng_01_2010web.pdf.
- [6] S. Kasela, "Ülegenoomne assotsiatsiooniuring ja selle praktiline läbiviimine TÕ Eesti Geenivaramu andmete põhjal", bakalaureusetöö, Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut (2011).
- [7] J. M. Kendall, "Designing a reasearch project: randomised controlled trials and their principles", Emergency Medicine Journal, 20: 164-168 (2003).
- [8] Robert L. Wears, "Advanced Statistics: Statistical Methods for Analyzing Cluster and Cluster-randomized Data", Academic Emergency Medicine, 9: 330-341(2002).
- [9] M. K. Campbell, D. R. Elbourne, D. G. Altman, "CONSORT statement: extension to cluster randomised trials", British Medical Journal, 328: 702-708 (2004).
- [10] N. Lepik, I. Traat, "Tõenäosuslik valikuuring I", loengukonspekt, Tartu Ülikooli matemaatilise statistika instituut (2013), <http://dspace.ut.ee/bitstream/handle/10062/30680/ValiuurI.pdf>.

- [11] Ü. H. Meren, K. Fischer, M. Tammaru, D. Volmer, A. Hedman, H. Alavere, L. Leitsalu, K. Läll, M. Alver, A. Metspalu. "*Personaalse geneetilise riskiteabe mõju hüpertensiooniravi järgimusele ja tulemuslikkusele Eesti patsientidel: juhuslikustatud uuringu meetodika ülevaade*", Eesti Arst, 94: 1118 - 1144 (2015).
- [12] Triin Umbleja, "*Mitmetasandilised mudelid*", bakalaureusetöö, Tartu Ülikooli matemaatilise statistika instituut (2003).
- [13] M. Möls, "*Dispersioonanalüüsi segamudelid*", loengukonspekt, Tartu Ülikooli matemaatilise statistika instituut (2010), <http://www-1.ms.ut.ee/mart/sega2010/>.
- [14] Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum Spordimediitsiini ja taastusravi kliinik, "*Antropomeetria*", <http://www.kliinikum.ee/taastusravi/spo-teenused/> 159 (17.04.2016).
- [15] SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, "*Bariaatriline kirurgia- rasvumise kirurgiline ravi*", infoleht (2011).
- [16] L. L. Tin, D. G. Beevers, G. Y. H. Lip, "*Systolic vs diastolic blood pressure and the burden of hypertension*", Journal of Human Hypertension, 16: 147-150 (2002).
- [17] E. Käärrik, "*Andmeanalüüs II*", loengukonspekt, Tartu Ülikooli matemaatilise statistika instituut (2015), <http://dspace.ut.ee/bitstream/handle/10062/35401/AndmeanaluusII.pdf>.

9 Lisad

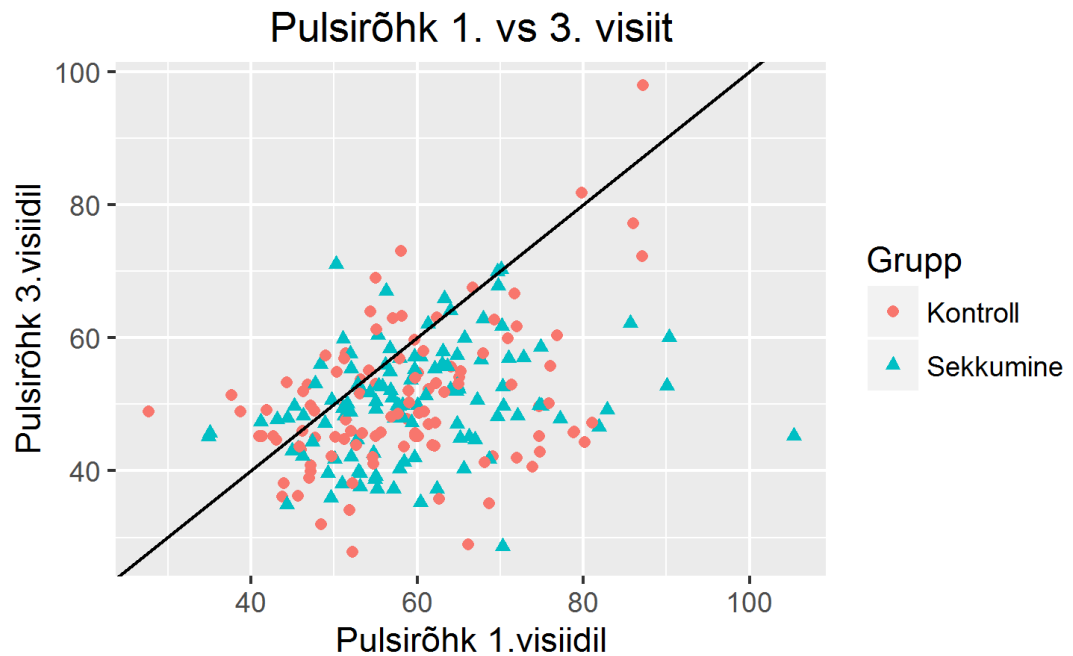
9.1 Lisa 1. Joonis süstoolse vererõhu muutuse kohta.



Joonis 7: Süstoolse vererõhu muutus grupiti.

Joonis 7 iseloomustab süstoolse vererõhu muutust grupiti. Sarnaselt diastoolse vererõhu muutusele on ka süstoolne vererõhk valdavalt langenud, sest punktid paiknevad joonisel allpool $y = x$ telge.

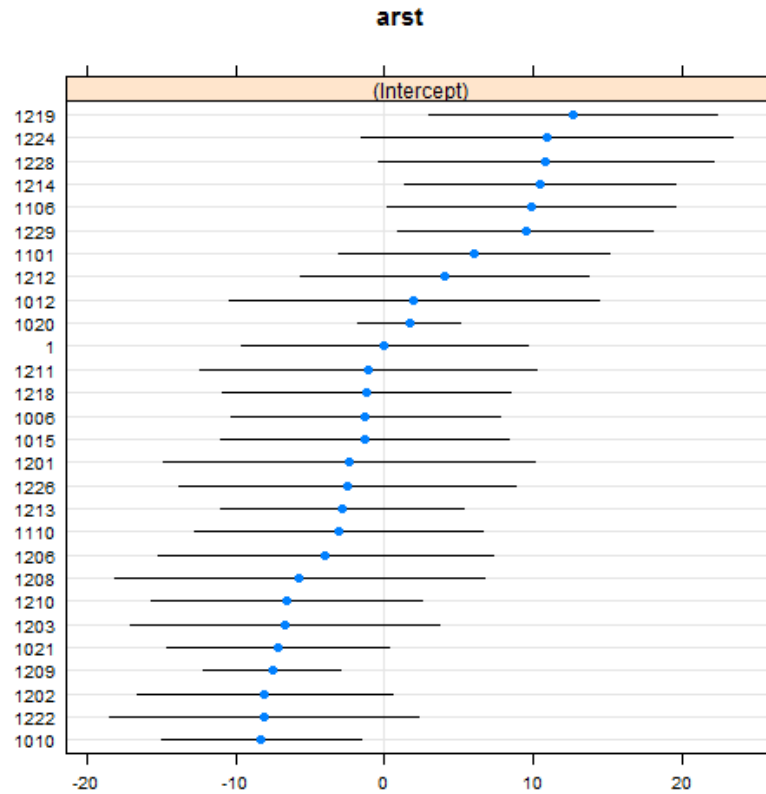
9.2 Lisa 2. Joonis pulsirõhu muutuse kohta.



Joonis 8: Pulsirõhu muutus grupiti.

Joonis 8 visualiseerib pulsirõhu muutust grupiti. Sarnaselt süstoolse vererõhu muutusega on ka siin patsientide pulsirõhk valdavalt langenud.

9.3 Lisa 3. Joonis arsti mõjust süstoolse vererõhu muutusele.



Joonis 9: Arsti mõju süstoolse vererõhu muutusele.

Jooniselt 9 võib näha, et võrreldes diastoolse vererõhu muutusega on süstoolse vererõhu muutuse korral olukord veidi rohkem varieeruv. Nimelt katab väiksem osa usaldusintervallidest parameetrit 0. Taas on joonise tegemiseks koondatud arstid, kes kaasasid uuringusse vaid ühe patsiendi, koodi alla "1".

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Merli Mändul,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Geneetilise tagasiside mõju ravitulemusele“, mille juhendajad on Krista Fischer ja Kristi Läll,
 - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 29.04.2016